








**Composition for the cosmetic and/or pharmaceutical treatment of the surface epidermal layers by topical application on the skin and the relative production process****Patent number:** EP0447318**Publication date:** 1991-09-18**Inventor:** HANDJANI ROSE-MARIE (FR); RIBIER ALAIN (FR)**Applicant:** OREAL (FR)**Classification:****- international:** A61K7/00; A61K9/51**- european:** A61K7/48N14; A61K8/11F; A61K8/34; A61K8/36; A61K8/37C; A61K8/67L; A61K8/81M; A61K8/85; A61K8/90; A61K8/92F; A61K9/51; B01F17/00E2; B01F17/00K2; B01F17/00Z2; A61K8/04H**Application number:** EP19910400684 19910313**Priority number(s):** FR19900003418 19900316**Also published as** JP514812  
 FR265955  
 EP044731**Cited documents:** EP027496  
 FR251596  
 EP033018  
 US396503**Abstract of EP0447318**

Composition comprising biodegradable nanoparticles encapsulating active oils and/or containing an active substance which has a cosmetic and/or pharmaceutical action in the upper layers of the skin. The nanoparticles are preferably prepared from an alkyl (C2-C12) cyanoacrylate polymer.





Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Numéro de publication : **0 447 318 A1**

⑫

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑳ Numéro de dépôt : **91400684.6**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup> : **A61K 9/51, A61K 7/00**

㉔ Date de dépôt : **13.03.91**

③① Priorité : **16.03.90 FR 9003418**

④③ Date de publication de la demande :  
**18.09.91 Bulletin 91/38**

⑧④ Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI NL SE**

⑦① Demandeur : **L'OREAL**  
**14, Rue Royale**  
**F-75008 Paris (FR)**

⑦② Inventeur : **Handjani, Rose-Marie**  
**17 Bis, rue Campagne Première**  
**F-75014 Paris (FR)**  
Inventeur : **Ribier, Alain**  
**2, boulevard Jourdan**  
**F-75014 Paris (FR)**

⑦④ Mandataire : **Michardière, Bernard et al**  
**C/O CABINET PEUSCET 68, rue d'Hauteville**  
**F-75010 Paris (FR)**

⑤④ Composition pour le traitement cosmétique et/ou pharmaceutique des couches supérieures de l'épiderme par application topique sur la peau et procédé de préparation correspondant.

⑤⑦ Composition comprenant des nanoparticules biodégradables encapsulant des huiles actives et/ou contenant un actif ayant une action cosmétique et/ou pharmaceutique dans les couches supérieures de l'épiderme. Les nanoparticules sont, de préférence, préparées à partir d'un polymère de cyanoacrylate d'alkyle (C<sub>2</sub> - C<sub>12</sub>).

EP 0 447 318 A1

**COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT COSMETIQUE ET/OU PHARMACEUTIQUE DES  
COUCHES SUPERIEURES DE L'EPIDERME PAR APPLICATION TOPIQUE SUR LA PEAU ET  
PROCEDE DE PREPARATION CORRESPONDANT**

La présente invention concerne une composition pour le traitement cosmétique et/ou pharmaceutique des couches supérieures de l'épiderme, par application topique de ladite composition sur la peau, et un procédé de préparation pour l'obtenir.

Il est bien connu, en cosmétique et/ou en pharmacie, d'appliquer sur la peau des huiles actives et/ou contenant un actif. Ces huiles sont utilisées telles quelles ou, le plus souvent, sous forme d'émulsion eau dans l'huile ou huile dans l'eau. On sait que ces huiles ont une action sur la surface de la peau, mais également dans les couches supérieures de l'épiderme, car elles traversent le stratum corneum, l'action cosmétique et/ou pharmaceutique des huiles étant généralement d'autant plus efficace qu'une proportion plus grande d'huile pénètre dans les couches supérieures de l'épiderme.

Par ailleurs, on connaît les nanoparticules: on désigne sous ce nom des particules colloïdales, dont la taille est de l'ordre de 10 à 1000 nm et qui sont constituées de matériaux polymériques, dans lesquelles un principe actif est piégé, encapsulé et/ou adsorbé (voir J. KREUTER, J. MICROENCAPSULATION 1988, Vol. 5, pages 115-127). Sous le terme de nanoparticules, on peut désigner des nanosphères et des nanocapsules: une nanosphère constitue une matrice polymérique solide poreuse sur laquelle l'actif est adsorbé; une nanocapsule est une membrane polymérique qui entoure un cœur constitué par le principe actif. Pour la suite de la description et dans les revendications, on limitera strictement la portée du terme "nanoparticules" aux nanocapsules ci-dessus définies. Parmi les polymères utilisables pour la fabrication de nanoparticules, on choisit, de préférence, les matériaux biodégradables afin de permettre l'utilisation thérapeutique desdites nanoparticules. On sait que les cyanoacrylates, et en particulier les polyalkyl cyanoacrylates, permettent d'obtenir des nanoparticules biodégradables; la préparation de nanoparticules à partir de cyanoacrylates est décrite dans EP-B 0 007 895 et EP-B 0 064 967.

L'usage des nanoparticules biodégradables encapsulant des composés biologiquement actifs a été proposé, dans de nombreuses applications thérapeutiques, pour de nombreux principes actifs tels que des substances antimétaboliques ou antinéoplasiques, des antibiotiques, des substances hormonales, l'insuline, l'héparine ou des produits biologiques comme des protéines, des antigènes ou les constituants de virus, de bactéries ou de cellules. On a donc déjà proposé d'administrer des nanoparticules encapsulant des principes actifs par voie orale, sous-cutanée, intradermique, intramusculaire, intraveineuse, et par application oculaire (voir EP-B 0 007 895, EP-B-0 064 967, FR-B-2 604 903, DE-A-3 722 837, DE-A-3 341 001, FR-B-2 304 326).

Dans FR-A-2 515 960, on a décrit des nanoparticules de cyanoacrylate encapsulant une huile ou une substance active dispersée dans une huile et il est précisé que ces nanoparticules peuvent être administrées par voie orale, sous-cutanée, intradermique, intramusculaire ou intraveineuse. En outre, dans ce document, on a décrit l'utilisation de nanoparticules pour encapsuler des parfums, les parfums encapsulés ayant l'avantage de faire persister l'odeur parfumée plus longtemps après l'application que dans le cas où l'on applique le parfum sur la peau sans encapsulation; l'encapsulation a donc une action retard sur le parfum. De plus, dans ce cas, l'action recherchée du parfum se fait à la surface de la peau et la persistance de l'odeur est tout à fait indépendante du sort de la fraction des nanoparticules qui, éventuellement, pourraient traverser le stratum corneum. Cette application topique ne fournit donc aucune information quant à l'éventuelle capacité des nanoparticules à traverser le stratum corneum et à se dégrader dans les couches supérieures de l'épiderme; elle laisse, au contraire, présager que les nanoparticules resteraient en majeure partie à la surface de la peau, puisqu'elles permettent le dégagement du parfum.

Selon la présente demande, on a trouvé que, par application topique cutanée d'une composition comprenant des nanoparticules biodégradables encapsulant des huiles actives et/ou contenant un actif, on obtenait une action cosmétique et/ou pharmaceutique particulièrement efficace.

L'amélioration de l'efficacité cosmétique et/ou pharmaceutique des huiles grâce à l'encapsulation dans des nanoparticules n'était aucunement prévisible; il n'était pas évident, en effet, d'une part, que les nanoparticules traverseraient plus facilement le stratum corneum que l'huile non encapsulée, qu'elle soit sous forme d'émulsion eau dans l'huile ou huile dans l'eau, et, d'autre part, que ces nanoparticules seraient biodégradées au niveau des couches supérieures de l'épiderme. On savait, certes, que les formes proposées d'administration dans le corps humain, en particulier par injection, conduisent à la biodégradation des nanoparticules dans les différentes zones de tissus où elles sont introduites. Mais, il est bien connu que les différents tissus ont des constitutions différentes et contiennent des enzymes différents; en particulier, il est bien connu que le tissu conjonctif du muscle, le derme et les couches profondes de l'épiderme, où les nanoparticules avaient antérieurement été introduites par injection, ont une constitution bio-chimique très différente de celle des couches

supérieures de l'épiderme (voir, par exemple, British Journal of Dermatology (1976) 94,443).

Rien ne permettait donc à l'homme de métier de prévoir que les nanoparticules étaient, d'une part, susceptibles de traverser le stratum corneum en quantité significative et, d'autre part, susceptibles de libérer très rapidement l'actif dans les couches supérieures de l'épiderme.

5 Selon la présente invention, on a trouvé, en outre, que, l'encapsulation d'une huile active (ou contenant un actif) dans des nanoparticules produit, de façon surprenante, une action immédiate de la composition. L'effet retard annoncé pour les compositions parfumantes appliquées par voie topique dans le document FR-A-2 515 960 précité, conduisait l'homme de métier à prévoir qu'une application par voie topique, à supposer qu'elle puisse avoir un effet, ne pouvait avoir qu'une action retardée. L'invention propose donc une composition, dont  
10 les propriétés sont inattendues. Par ailleurs, ces propriétés sont particulièrement bien adaptées à la voie topique, comme l'a montré une étude comparative in vitro d'absorption percutanée.

La présente invention a, en conséquence, pour objet une composition pour le traitement cosmétique et/ou pharmaceutique des couches supérieures de l'épiderme par application topique sur la peau, caractérisé par le fait qu'elle comprend, dans un véhicule approprié, des nanoparticules polymériques biodégradables encapsulant au moins un actif sous forme d'huile et/ou au moins un actif contenu dans une huile-support non active  
15 ou une huile active, l'actif étant choisi parmi ceux ayant une action cosmétique et/ou pharmaceutique.

Les nanoparticules utilisées ont, de préférence, des dimensions comprises entre 10 et 1000nm et, plus particulièrement, entre 50 et 500nm.

Le poids des nanoparticules chargées d'au moins un actif constitue avantageusement de 0,1% à 20% du poids total de la composition et, de préférence, de 0,5 à 5% en poids.  
20

Les polymères constituant les nanoparticules biodégradables peuvent être des polymères de cyanoacrylate d'alkyle en  $C_2-C_{12}$  et, en particulier, en  $C_2-C_6$ ; le radical alkyle est, de préférence, choisi dans le groupe formé par les radicaux éthyle, n-butyle, hexyle, isobutyle et isohexyle. Les polymères biodégradables peuvent aussi être pris dans le groupe formé par les poly-L-lactides, les poly-DL-lactides, les polyglycolides, les polycaprolactones, les polymères de l'acide 3-hydroxy butyrique et les copolymères correspondants, tels que les  
25 copoly(DL-lactides et glycolides), copoly(glycolides et caprolactones) et similaires.

L'utilisation des nanoparticules obtenues à partir de poly-L-lactides, de poly-DL-lactides et de copoly(DL-lactides et glycolides) est particulièrement avantageuse car les produits de biodégradation enzymatique ou chimique de ces nanoparticules peuvent avoir eux-mêmes des effets cosmétiques: ainsi l'acide lactique présente des propriétés humectantes et plastifiantes; l'acide glycolique présente des propriétés  
30 dépigmentantes et/ou biostimulantes.

Les actifs sous forme d'huile (ou huiles actives) sont, de préférence, choisis dans le groupe formé par l' $\alpha$ -tocophérol, l'acétate d' $\alpha$ -tocophérol, les triglycérides riches en acide linoléique et/ou linolénique, le tétraéthyl-2-hexanoate de pentaérythritol, le clofibrate, le linoléate de tocophérol, l'huile de poisson, l'huile de noisette, le bisabolol, le farnesol, l'acétate de farnesyl, le linoléate d'éthyle et le paramethoxycinnamate d'éthyle hexyle.  
35 Les huiles-supports non actives sont, de préférence, choisies dans le groupe formé par les triglycérides simples ou modifiés, en particulier par oxyéthylénation, les huiles silicone volatiles et leurs mélanges.

Pour obtenir les nanoparticules chargées utilisées dans la composition selon l'invention, on peut, soit prendre, une huile active, soit introduire, dans une huile active ou dans une huile-support non active par elle-même, tout actif susceptible d'avoir une activité cosmétique ou thérapeutique. Ces actifs peuvent être, entre autres,  
40 des émoullients, des humectants, des agents antiradicalaires, des anti-inflammatoires, des vitamines, des dépigmentants, des antiacnéiques, des antiséborrhéiques, des kératolytiques, des amincissants, des agents de coloration de la peau, des filtres solaires, et, notamment, l'acide linoléique, le rétinol, l'acide rétinoïque, les alkylesters d'acide ascorbique, les acides gras polyinsaturés, les esters nicotiniques, le nicotinate de tocophérol, les insaponifiables de riz, de soja, de karité, les céramides, les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, les dérivés de sélénium, les antioxydants, le  $\beta$ -carotène, le  $\gamma$ -orizanol et le glycérate de stéaryle.  
45

L'actif est, de préférence, un actif oléophile sous forme de solution dans l'huile. Mais il peut être également sous forme de dispersion, de suspension ou d'émulsion.

Dans les nanoparticules, le rapport en poids entre le polymère biodégradable des nanoparticules et la phase huileuse active est, de préférence, compris entre 0,05 et 0,5 et, notamment, voisin de 0,2.  
50

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme de sérum, de lotion, de gel aqueux, hydroalcoolique ou huileux, ou d'émulsion eau dans l'huile ou huile dans l'eau ou encore de dispersions aqueuses de vésicules, dont les lipides constitutifs sont des lipides ioniques ou des lipides non-ioniques ou un mélange de lipides ioniques et non-ioniques, avec ou sans phase huileuse. Leur utilisation pour constituer des sérums est particulièrement avantageuse: en effet, ce type de produit nécessite l'introduction d'une quantité importante d'émulsifiant dans le cas où l'on souhaite y introduire des actifs huileux non encapsulés et il est bien connu que les émulsifiants ont pour effet d'irriter la peau et ne sont pas compatibles avec tous les actifs.  
55

Les compositions peuvent contenir, en plus des nanoparticules, des adjuvants cosmétiquement et/ou phar-

maceutiquement acceptables connus, tels que des corps gras, de la vaseline, des conservateurs, des agents épaississants, des colorants, des parfums.

Lorsque l'on utilise un polymère de cyanoacrylate d'alkyle ( $C_2 - C_{12}$ ), pour obtenir les nanoparticules de la composition, on peut effectuer une polymérisation interfaciale d'une micro-émulsion d'huile dans un milieu hydroalcoolique, tel que décrit par exemple dans FR-A-2 515 960, en injectant, dans une phase aqueuse contenant ou non un agent tensio-actif, un mélange constitué par l'(les) huile(s) à encapsuler, au moins un cyanoacrylate d'alkyle ( $C_2 - C_{12}$ ) et au moins un solvant pouvant contenir un agent tensio-actif, puis en évaporant le solvant et, éventuellement en concentrant la dispersion aqueuse de nanoparticules obtenue. Le solvant utilisé est, le plus souvent, un alcool inférieur en  $C_2 - C_4$ , en particulier l'éthanol, le propanol, l'isopropanol ou un mélange de ces alcools ou encore l'acétone ; il peut éventuellement contenir un agent tensio-actif.

On peut aussi utiliser le procédé de fabrication de nanoparticules décrit dans la demande de brevet européen n° 0 274 961. Dans ce cas, les nanoparticules sont obtenues par précipitation du polymère autour d'une dispersion de gouttelettes huileuses en injectant dans une phase aqueuse contenant ou non un agent tensio-actif, un mélange constitué par l'(les) huile(s) à encapsuler, au moins un polymère et au moins un solvant contenant ou non un agent tensio-actif, puis en évaporant le solvant.

On pourrait aussi utiliser d'autres procédés.

L'agent tensio-actif éventuellement utilisé dans le procédé de préparation peut être constitué d'au moins un tensio-actif non-ionique, plus particulièrement choisi parmi les condensats de glycérol, d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène ou d'au moins un tensio-actif ionique pouvant notamment être pris dans le groupe des phospholipides, tel que la lécithine ou encore d'un mélange d'au moins un tensio-actif de chacune de ces deux catégories. Cet agent tensio-actif favorise la formation de la microémulsion d'huile et empêche la coalescence des nanoparticules au sein du mélange réactionnel. Le rapport pondéral entre l'agent tensio-actif utilisé, d'une part, et les matériaux constitutifs des nanoparticules chargées d'actif(s), d'autre part, est avantageusement compris entre 0,01 et 0,5 et, de préférence, voisin de 0,2.

Lorsqu'un agent tensio-actif utilisé au cours du procédé de fabrication des nanoparticules est par lui-même susceptible de former des vésicules constituées de feuillet lipidiques encapsulant un volume fermé, ledit agent se comporte, pour l'essentiel différemment suivant qu'il est introduit dans la phase aqueuse ou dans la phase solvant. Si l'agent tensio-actif est dans la phase aqueuse, il a tendance, au moins partiellement, à former des vésicules. Si, au contraire, l'agent tensio-actif est dans la phase solvant, il a tendance, au moins partiellement, à former autour de la membrane polymérique de chaque nanoparticule un ou plusieurs feuillet(s) lipidique(s), constitué(s) chacun d'une bi-couche moléculaire.

Dans le cas où l'huile à encapsuler est une huile autoémulsionnable, par exemple choisie parmi les triglycérides oxyéthylénés, il n'est pas nécessaire d'utiliser un agent tensio-actif.

La dispersion aqueuse de nanoparticules obtenue peut être utilisée telle quelle. Elle peut être également lyophilisée, notamment en présence d'additifs anti-mottage tels que les silices, les sucres, les sels, les protéines, les peptides et les acides aminés. Les lyophilisats ont l'avantage de permettre de préparer des compositions cosmétiques anhydres. Si les nanoparticules sont enrobées d'au moins un feuillet lipidique constitué d'au moins un agent tensio-actif susceptible de former des vésicules, les compositions selon l'invention peuvent présenter des caractéristiques cosmétiques particulièrement avantageuses. Ces nanoparticules enrobées peuvent ne constituer qu'une partie des nanoparticules de la composition.

Les exemples, donnés ci-après, à titre purement illustratif et non limitatif, permettront de mieux comprendre l'invention.

#### EXEMPLE 1 :

Dans cet exemple, on a étudié, à titre comparatif, une dispersion aqueuse de nanoparticules de polymère de cyanoacrylate de butyle contenant de l' $\alpha$ -tocophérol, préparée selon le mode opératoire de l'exemple 3, dans une phase aqueuse contenant un agent tensio-actif et de l'éthanol, et deux émulsions d' $\alpha$ -tocophérol dans l'eau obtenues à l'aide de deux agents émulsionnants différents. On a ensuite mesuré l'irritation de la peau (IRP) et l'imitation oculaire (IO).

Les mesures d'IRP ont été effectuées selon le protocole décrit dans l'arrêté ministériel du 1er Février 1982 publié au Journal Officiel de la République Française (J.O.R.F.) en date du 21 Février 1982.

Les mesures d'IO ont été effectuées selon le protocole décrit dans l'arrêté ministériel du 21 Septembre 1984 publié au J.O.R.F. des 24 Octobre 1984 et 9 Février 1985.

Les compositions et résultats sont donnés dans le tableau I.

- TABLEAU I -

|    |                          |  |  |  |
|----|--------------------------|--|--|--|
| 5  | Composition<br>en %      | Nanoparticules<br>selon<br>l'invention | Emulsion N° 1<br>non conforme<br>à l'invention | Emulsion N° 2<br>non conforme<br>à l'invention |
| 10 | - $\alpha$ -tocophérol   | 1,0                                    | 1,0  | 1,0  |
|    | - Butylcyano<br>acrylate | 0,2                                    | -  | -  |
| 15 | - Solubilisant<br>S 12   | -                                      | 2,0  | -  |
|    | - Solulan 16             | -                                      | -  | 2,0  |
|    | - Pluronic<br>F 68       | 0,2                                    | -  | -  |
| 20 | - Kathon CG              | 0,1                                    | 0,1  | 0,1  |
|    | - Eau                    | qs 100                                 | qs 100   | qs 100   |
| 25 | Nature de la<br>mesure   | Résultats                              |  |  |
| 30 | IRP                      | 0,08                                   | 0,29   | 2,0  |
| 35 | IO                       | 2,6 à 1 H                              | 11,83 à 1 H                                    | 5,67 à 1 H                                     |
|    | "                        | 1,0 à 1 J                              | 1,67 à 1 J                                     | 2,33 à 1 J                                     |
|    | "                        | 0,0 à 2 J                              | 0,67 à 2 J                                     | 1,33 à 2 J                                     |
| 40 | "                        |  | 0,0 à 3 J                                      | 0,0 à 3 J                                      |

Dans ce tableau I :

- H signifie heure et J signifie jour.

- "Solubilisant S12" est un agent émulsionnant constitué par un nonylphénol oxyéthylé à 12 moles d'oxyde d'éthylène, vendu par la société "GIVAUDAN".

- "Solulan 16" est un agent émulsionnant constitué par un mélange (alcools de lanoline - alcools gras oxyéthylés à 16 moles d'oxyde d'éthylène) vendu par la société "AMERCHOL".

- "Pluronic F68" est un agent tensio-actif constitué par un condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène, vendu par la société "BASF".

- "KATHON CG" est un conservateur constitué par un mélange : de chloro-5 méthyl-2 isothiazoline-4-one - 3, de méthyl-2 isothiazoline-4-one-3 et de chlorure et nitrate de magnésium, vendu par la société "ROHM et HAAS".

Selon ce tableau, on voit que, pour obtenir les émulsions 1 et 2, 2% d'agent émulsionnant ont été nécessaires pour microdispenser 1% d' $\alpha$ -tocophérol. D'autre part, on voit que la composition à base de nanoparticules se révèle nettement moins irritante pour la peau que les deux émulsions et que l'irritation oculaire (IO) est également réduite aussi bien après un heure qu'après deux jours.

EXEMPLE 2 :

Dans cet autre exemple comparatif, on a préparé, selon le mode opératoire de l'exemple 4, une dispersion aqueuse de nanoparticules selon l'invention ayant la composition pondérale suivante :

|    |   |      |   |
|----|---|------|---|
| 5  | - $\alpha$ -tocophérol .....  | 5    | % |
|    | - Cyanoacrylate de butyle .....   | 1    | % |
| 10 | - Tensio-actif vendu<br>sous la dénomination<br>commerciale "SYMPERONIC PE/F68"<br>par la société "ICI".....  | 1    | % |
| 15 | - Conservateur vendu sous la<br>dénomination commerciale<br>"KATHON CG" par<br>la société "ROHM & HAAS" ..... | 0,1  | % |
| 20 | - Eau .....   | 92,9 | % |

On a également préparé un placebo ayant la composition suivante :

|    |   |      |   |
|----|---|------|---|
| 25 | - Huile vendue sous la dénomination<br><br>commerciale "MYGLYOL 812" par la<br>société "DYNAMIT NOBEL" .....  | 5    | % |
| 30 | - Cyanoacrylate de butyle .....   | 1    | % |
|    | - Tensio-actif vendu sous la<br>dénomination commerciale<br>"SYMPERONIC PE/F68"<br>par la société "ICI".....  | 1    | % |
| 35 | - Conservateur vendu sous la<br>dénomination commerciale<br>"KATHON CG" par la<br>société "ROHM & HAAS" ..... | 0,1  | % |
| 40 | - Eau .....   | 92,9 | % |

On a évalué ensuite l'effet antiradicalaire de la dispersion aqueuse de nanoparticules et du placebo, in vivo, chez la souris sans poil en la soumettant à un rayonnement U.V. et en mesurant le taux de malonyldialdéhyde (M.D.A.) dans la peau, car la formation de M.D.A. est induite par le rayonnement U.V.

Les souris sont traitées par un nombre donné d'applications du produit testé. Chaque application est effectuée sur le dos de la souris avec 13,5 mg de préparation uniformément répartis sur 4,5 cm<sup>2</sup> et, lorsqu'il y a plusieurs applications, à 24 heures d'intervall.

Une heure après la dernière application les souris sont soumises à un rayonnement U.V. à l'aide d'un appareil de type "BIOTRONIC U.V. 365/312 nm", qui émet un spectre avec des pics d'absorption à 365 nm (pour les U.V.A.) grâce à 2 tubes de 40 W et à 312 nm (pour les U.V.B.) grâce à un tube de 40 W. Les irradiations sont effectuées aux doses de 4,00 J/cm<sup>2</sup> en U.V.A. et 4,00 J/cm<sup>2</sup> en U.V.B. Trois heures après la fin de l'irradiation, les souris sont sacrifiées et la peau irradiée est découpée. Après plusieurs lavages, la surface d'application est essuyée et un fragment de 100 mg est introduit dans 1,8 ml de tampon phosphate, puis broyé à l'"ULTRA-TURRAX" pendant 1 mn. On dose ensuite le M.D.A., en milieu trichloroacétique et à chaud, par addi-



tion d'acide thiobarbiturique, qui se combine avec le M.D.A. pour former un complexe coloré rose, et par mesure de la concentration de ce complexe coloré au spectrophotomètre.

Les résultats sont donnés dans le tableau II:

- TABLEAU II -

| Test                       | Nombre d'applications<br>avant irradiation | Taux de MDA<br>(MOYENNE + SEM)<br>en nanomoles<br>MDA/mg protéines |
|----------------------------|--|--|
| Témoin sans<br>irradiation | 0  | 2,655 $\pm$ 0,048  |
| Témoin<br>irradié          | 0  | 3,780 $\pm$ 0,277  |
| Nanoparticules             | 1  | 2,651 $\pm$ 0,199  |
| "                          | 4  | 2,461 $\pm$ 0,255  |
| Placebo                    | 1  | 4,190 $\pm$ 0,323  |
| "                          | 4  | 3,800 $\pm$ 0,326  |

Sur ce tableau, on voit que l'effet de l'actif encapsulé dans les nanoparticules est maximum dès la première application, donc immédiat.

#### EXEMPLE 3:

Dans ce troisième exemple comparatif, on a préparé, selon le mode opératoire de l'exemple 4, une dispersion de nanoparticules selon l'invention, ayant la composition pondérale suivante:

|  |      |   |
|--|------|---|
| - Tensio-actif vendu sous la dénomination commerciale "PLURONIC F 68" par la société "BASF" .....    | 0,6  | % |
| - Conservateur vendu sous la dénomination commerciale "KATHON CG" par la société "ROHM & HAAS" ..... | 0,05 | % |
| - Butylcyanoacrylate .....   | 0,3  | % |
| - $\alpha$ -tocophérol radiomarqué .....   | 1,5  | % |
| - Eau q.s.p. ....  | 100  | % |

La concentration radioactive de la dispersion est de 120  $\mu$ Ci/ml.

On a préparé, par ailleurs, une solution (non conforme à l'invention) contenant 1,5 % en poids d' $\alpha$ -tocophérol radiomarqué dans de l'huile de silicone vendue sous la dénomination commerciale "DC 200 FLUIDE" par la société "DOW CORNING". La concentration radioactive de la solution est de 72  $\mu$ Ci/ml.

On a évalué ensuite la pénétration de l' $\alpha$ -tocophérol de la dispersion de nanoparticules et de la solution dans l'huile de silicone dans les différentes couches de la peau. L'étude a été effectuée in vitro avec des cellules de Franz, cellules décrites dans "The Journal of Investigative Dermatology, volume 64 (1975), pages 190 - 195".

Des biopsies cutanées ont été préparées à partir de rats sans poils (hairless) femelles de 230 - 250 g. On a appliqué sur la surface de ces biopsies, côté stratum corneum, des quantités identiques d' $\alpha$ -tocophérol marqué sous forme encapsulée dans des nanoparticules, d'une part, et sous forme de solution dans l'huile de silicone, d'autre part ; on les a laissées en contact pendant 24 heures. On a séparé ensuite mécaniquement le derme de l'épiderme et on a dosé l' $\alpha$ -tocophérol :

- ayant traversé la peau A
- retrouvé dans la peau
  - dans l'épiderme et B
  - dans le derme C
- n'ayant pas pénétré dans la peau D

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau III ci-dessous où ils sont donnés en pour-cents en poids d' $\alpha$ -tocophérol pour 100 % d' $\alpha$ -tocophérol appliqué.

- TABLEAU III -

| Essais            | $\alpha$ -tocophérol (% en poids) |      |      |      |
|-------------------|-----------------------------------|------|------|------|
|                   | A                                 | B    | C    | D    |
| Huile de silicone | 0,73                              | 25,6 | 24,3 | 54,4 |
| Nanoparticules    | 0,42                              | 63,8 | 17,9 | 16,7 |

Sur ce tableau, on peut constater que la quantité d' $\alpha$ -tocophérol ayant traversé la peau est significativement plus élevée dans le cas de la solution dans l'huile de silicone que dans le cas de la dispersion de nanoparticules, mais reste très faible dans les deux cas. D'autre part, la quantité totale d' $\alpha$ -tocophérol retenue dans la peau (épiderme et derme) est beaucoup plus élevée dans le cas de la dispersion de nanoparticules que dans le cas de la solution dans l'huile de silicone, la majeure partie de l' $\alpha$ -tocophérol restant au niveau de l'épiderme dans le cas de la dispersion de nanoparticules.

#### EXEMPLE 4 :

Dans un bécher de 1250 ml, on dissout 1 g d'un mélange de condensats d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (20 % - 80 % en poids), de poids moléculaires moyens 1750 et 8350 respectivement, vendu sous la dénomination commerciale "PLURONIC F-68" par la société "BASF", dans 500 ml d'eau déminéralisée, sous l'agitation douée par un barreau magnétique tournant à 400 tours par minute.

Dans cette phase aqueuse, on verse lentement, au goutte à goutte, 625 ml d'éthanol absolu, dans lequel on a préalablement dissous :

- 5 g d' $\alpha$ -tocophérol et
- 1 g de n-butyl cyanoacrylate.

On maintient l'agitation pendant deux heures, tout en régulant à 20°C la température du milieu réactionnel à l'aide d'un bain thermostaté. Après ces deux heures, on transfère la dispersion de nanoparticules obtenue dans un ballon rond de 1 litre que l'on place sur un évaporateur rotatif et l'on évapore l'éthanol et une partie de l'eau.

On récupère ainsi 95 g d'une dispersion colloïdale de nanoparticules contenant 5 g d' $\alpha$ -tocophérol encapsulé, dont le diamètre et l'indice de polydispersité (IP), mesurés au "nanosizer" (granulomètre Coultronics) sont respectivement de 190 nm et de 1.

L'indice IP est évalué sur une échelle de 0 à 9, 0 correspondant à une dispersion très homogène en tailles, alors qu'un indice de 9 indique un rapport élevé entre la taille des plus grosses particules et celle des plus petites.

On ajoute enfin 5 g d'une solution aqueuse contenant 0,1 g d'un agent conservateur, vendu sous la dénomination commerciale "KATHON CG" par la société "ROHM & HAAS".

#### EXEMPLE 5 :

On a préparé, selon le même mode opératoire que dans l'exemple 4, une dispersion aqueuse ayant la composition suivante :

|   |       |
|---|-------|
| - Condensats d'oxyde d'éthylène<br>et d'oxyde de propylène vendus<br>sous la dénomination commerciale<br>"PLURONIC F-68" par la<br>société "BASF" ..... | 0,4 g |
| - Huile de carthame .....   | 1,0 g |
| - Isohexyl cyanoacrylate .....  | 0,4 g |
| - Eau q.s.p. ....   | 100 g |

On obtient des nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 250 nm, avec un indice IP égal à 2.

#### EXEMPLE 6 :

On a préparé, selon le même mode opératoire que dans l'exemple 4, une dispersion aqueuse ayant la composition suivante :

|   |       |
|---|-------|
| - Condensats d'oxyde d'éthylène<br>et d'oxyde de propylène vendus<br>sous la dénomination commerciale<br>"PLURONIC F-68" par la<br>société "BASF" ..... | 0,2 g |
| - Tétraéthyl-2-hexanoate de<br>pentaérythritol .....  | 1,0 g |
| - Butyl cyanoacrylate .....   | 0,2 g |
| - Eau q.s.p. ....   | 100 g |

On obtient des nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 250 nm, avec un indice IP égal à 1.

EXEMPLE 7 :

On a préparé, selon le même mode opératoire que dans l'exemple 4, une dispersion aqueuse ayant la composition suivante :

5

|    |  |        |
|----|--|--------|
| 10 | -- Condensats d'oxyde d'éthylène<br>et d'oxyde de propylène vendus<br>sous la dénomination commerciale<br>"PLURONIC F-68" par la<br>société "BASF" ..... | 0,4 g  |
| 15 | - Triglycérides vendus sous la<br>dénomination commerciale<br>"MIGLYOL 812" par la<br>société "DYNAMIT NOBEL" .....                                      | 1,0 g  |
| 20 | - Palmitate de vitamine A .....  | 0,02 g |
|    | - Butyl cyanoacrylate .....  | 0,2 g  |
|    | - Eau q.s.p .....  | 100 g  |

25 On obtient des nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 240 nm, avec un indice IP égal à 2.

EXEMPLE 8 :

30 Dans un bécher de 200 ml, on fait gonfler 0,3 g d'acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale "CARBOPOL 940" par la société "GOODRICH" dans 41,1 g d'eau contenant 0,1 g de parahydroxybenzoate de méthyle préalablement dissous. Cette opération est réalisée à la température de 80°C ; puis on revient progressivement à la température de 40°C. On ajoute 5 g d'eau contenant 0,1 g de gomme naturelle vendue sous la dénomination commerciale "AUBY GUM X2" par la société "SATIA".

35 Après homogénéisation, on revient à la température ambiante et on ajoute 10 g de solution aqueuse obtenue par broyage de tissus placentaires animaux vendue sous la dénomination commerciale "PHYLDERM" par la société "GATTEFOSSE" et

- 2 g de glycérol,
- 1 g d'hexylène glycol,
- 15 g d'eau de rose.

40 Après homogénéisation, on ajoute 0,1 g du conservateur vendu sous la dénomination commerciale "DOWIL CIL 200" par la société "DOW CHEMICAL", préalablement dissous dans 5 g d'eau. On ajoute 10 g de la dispersion aqueuse de nanoparticules préparée à l'exemple 4 et 10 g de la dispersion aqueuse de nanoparticules préparée selon l'exemple 7. Après homogénéisation, on ajoute 0,3 g de triéthanolamine. On obtient ainsi un sérum blanc bleuté, d'une viscosité égale à 1,6 poise et d'un pH égal à 7.

45 Ce sérum est appliqué une fois par jour sur la peau nettoyée du visage. On constate, après quinze jours d'application, un effet de lissage de la peau du visage.

EXEMPLE 9 :

50 Dans un bécher de 200 ml, on dissout dans 25g d'eau de rose :  
- 0,25 mg de colorant "FD et C BLUE 1" commercialisé par la société "ALLIED CHEMICAL" ; et  
- 0,1 g de colorant "D et C YELLOW 10" commercialisé par la société "ANSTEAD".  
On ajoute alors 30,2 g d' au contenant 0,9 g de chlorure de sodium, puis 1,0 g de butylène glycol et 2,0 g de glycérol.

55 On homogénéise, puis on ajoute 20 g d'eau dans laquelle on a fait gonfler 0,05 g d'acide polyacrylique réticulé vendu sous la dénomination commerciale "CARBOPOL 1342" par la société "GOODRICH".

Après homogénéisation, on ajoute alors 20 g d la dispersion aqueuse de nanoparticules obtenue à l'exemple 6. On ajoute enfin 0,05 g de triéthanolamine dissous dans 0,83 g d'eau. On obtient ainsi une lotion hydra-

tante très fluide, de couleur verte et de pH égal à 6,7.

Cette lotion est appliquée deux fois par jour, après nettoyage du visage, en particulier chez des personnes à peau sèche. Après un mois d'application, on constate que la peau du visage est plus souple et que la sensation de tiraillement provoquée par la sécheresse de la peau est estompée.

5

#### EXEMPLE 10 :

Dans la cuve en verre de 1 litre d'un homogénéiseur "COS 1000" commercialisé par la société "COSMETOCHEM", on verse 380,50 g d'eau florale dans laquelle on dissout :

- 10
- 0,5 g d'essence d'hamamelis sur support glycolique, commercialisée par la société "SOSHIBO",
  - 2,5 g d'hexylène glycol,
  - 10,0 g de glycérol, et
  - 1,0 g de condensats d'oxyde d'éthylène et de propylène vendus sous la dénomination commerciale "PLURONIC F-68" par la société "BASF".

15 On homogénéise cette solution au moyen d'un racleur tournant à la vitesse de 30 tours par minute et d'une turbine tournant à 90 tours par minute, la cuve de fabrication étant thermostatée à la température de 20°C. Pendant cette homogénéisation, on ajoute de façon continue, en 20 minutes, une solution alcoolique composée de :

- 20
- Ethanol ..... 75 g
  - Butyl cyanoacrylate ..... 0,5 g
  - Acétate d' $\alpha$ -tocophérol ..... 5,0 g

25

Après introduction complète de la phase alcoolique, on ramène la vitesse de la turbine à 70 tours par minute et on maintient cette agitation pendant deux heures.

On ajoute alors 24,25 g d'eau contenant à l'état dissous les agents conservateurs suivants :

- 30
- Conservateur vendu sous la dénomination commerciale "DOWICIL 200" par la société "DOW CHEMICAL" ..... 0,5 g
- 35
- Conservateur vendu sous la dénomination commerciale "KATHON CG" par la société "ROHM & HAAS" ..... 0,25 g
- 40

45 On obtient alors 500 g d'une lotion alcoolique. On mesure, à l'aide d'un granulomètre "BI 90" (vendu par la société "BROOKHAVEN"), le diamètre moyen des nanoparticules obtenues : il est de 225 nm ; l'indice de polydispersité est de 2.

Cette lotion est appliquée sur le corps tous les jours après la douche ou le bain, en particulier pendant les périodes d'expositions fréquentes au soleil. Elle exerce une action protectrice de la peau vis-à-vis des effets nocifs du rayonnement solaire.

50

#### EXEMPLE 11 :

Dans un bécher en verre de 200 ml, on dissout dans 24 g d'huile de vaseline chauffée à la température de 65°C :

- 55
- 5 g d'alcool cétylique, et
  - 3 g d'un monostéarate de polyéthylène-glycol à 50 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination commerciale "MYRJ 53" par la société "ICI".

Après être revenu à la température de 50°C, on ajoute sous l'agitation donnée par un homogénéiseur

"MORITZ", une phase aqueuse à même température constituée de :

- une solution, dans 44,7 g d'eau, de 0,3 g du mélange de conservateurs vendu sous la dénomination commerciale "ELESTAB 4112" par la société "LSN", et
- 20 g de la dispersion aqueuse de nanoparticules obtenue dans l'exemple 4.

5 L'homogénéisation est maintenue pendant le refroidissement du produit à la température ambiante. On obtient ainsi 100 g d'une crème blanche et épaisse, qui a un effet protecteur vis-à-vis du rayonnement solaire.

Cette crème est appliquée quotidiennement, sur une peau parfaitement nettoyée ; elle est destinée plus particulièrement aux peaux exposées quotidiennement au rayonnement solaire.

#### 10 EXEMPLE 12 :

Dans un bécher en verre de 200 ml, on mélange, à la température de 85°C et à l'aide d'un homogénéiseur "MORITZ", les composés suivants :

|    |                               |        |
|----|-------------------------------|--------|
| 15 | - Produit vendu sous la       |        |
|    | dénomination commerciale      |        |
|    | "MEXANYL GO" par la           |        |
| 20 | société "CHIMEX" .....        | 5,70 g |
|    | - Lanoline hydrogénée         |        |
|    | vendue sous la dénomination   |        |
|    | commerciale "SUPERSAT" par la |        |
| 25 | société "RITA" .....          | 6,65 g |
|    | - Produit vendu sous la       |        |
|    | dénomination commerciale      |        |
| 30 | "MEXANYL GP" fabriqué par la  |        |
|    | société "CHIMEX" .....        | 2,00 g |

Après homogénéisation, ce premier mélange est dissous dans un second mélange constitué de :

|    |                                    |        |
|----|------------------------------------|--------|
| 35 | - Huile de purcellin liquide ..... | 3,00 g |
|    | - Produit vendu sous la            |        |
|    | dénomination commerciale           |        |
| 40 | "Liquide base CB 1145" par         |        |
|    | la société "CRODA" .....           | 3,00 g |
|    | - Palmitate d'isopropyle .....     | 4,75 g |
| 45 | - Huile de vaseline .....          | 7,9 g  |
|    | - Vaseline blanche .....           | 15 g   |
|    | - Perhydrosqualène .....           | 0,4 g  |

50 Ces deux mélanges sont homogénéisés à la température de 80°C puis refroidis à la température de 40°C. On ajoute alors 0,8 g de parfum vendu sous la dénomination commerciale "CHEMODERM 1008" par la société "FIRMENICH".

Sous agitation et à la température de 40°C, on introduit ensuite une phase aqueuse constituée par le mélange d'une solution de 0,25 g du mélange d'agents conservateurs vendu sous la dénomination commerciale "ELESTAB 4110" par la société "LSN" dans 29,9 g d'eau et de 20 g de la dispersion aqueuse de nano-

55 particules obtenue à l'exemple 5. On maintient cette agitation pendant 20 minutes et on ajoute alors 0,3 g de conservateur vendu sous la dénomination commerciale "GERMAL 115" par la société "ROHM & HAAS", additionné de 0,35 g d'eau.

Après retour à la température ambiante, on passe le produit obtenu dans une broyeuse de type tricylindr .  
On obtient ainsi une crème blanche, lisse, épaisse, destinée au soin des peaux très sèches et vieilles.  
Après un application biquotidienne de cette crème pendant 15 jours, on observe une amélioration de l'état de surface de la peau traitée.

5

**EXEMPLE 13**

On a préparé, selon le même mode opératoire que dans l'exemple 4, une dispersion aqueuse ayant la composition suivante :

10

|   |        |
|---|--------|
| - Condensat d'oxyde d'éthylène et<br>d'oxyde de propylène vendu sous la<br>dénomination commerciale "Pluronic F 68" |        |
| par la société "BASF" .....   | 0,25 g |
| - Bisabolol .....   | 0,5 g  |
| - Acétate d' $\alpha$ -tocopherol .....   | 0,5 g  |
| - Butylcyanoacrylate .....  | 0,2 g  |
| - Eau qsp .....   | 100 g  |

15

20

On obtient des nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 215nm avec un indice IP égal à 1.

25

**EXEMPLE 14**

On a préparé selon le même mode opératoire que dans l'exemple 4, une dispersion aqueuse ayant la composition suivante :

30

|   |        |
|---|--------|
| - Condensat d'oxyde d'éthylène et<br>d'oxyde de propylène vendu sous la<br>dénomination commerciale "Pluronic F 68"                                       |        |
| par la société "BASF" .....   | 0,25 g |
| - Mélange de decyl oleate,<br>de farnesol, de linoleate d'éthyle et<br>d'acétate de farnesyle vendue sous la<br>dénomination commerciale "Unibiovit B 33" |        |
| par la société "Induchem" .....   | 1,0 g  |
| - Butylcyanoacrylate .....  | 0,2 g  |
| - Eau qsp .....   | 100 g  |

35

40

45

On obtient des nanocapsules dont le diamètre moyen est de 240nm avec un indice IP égal à 2.

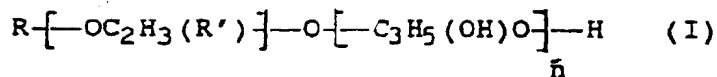
50

**EXEMPLE 15**

1) Préparation de la dispersion de vésicules :

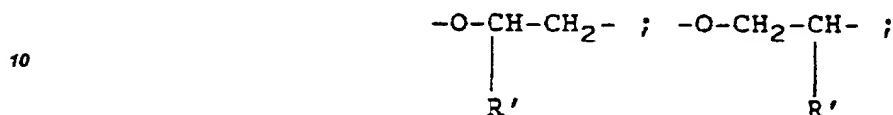
Dans un béccher en verre de 100ml, on pèse 0,05g de dimyristyl phosphat et 0,95g de tensioactif non ionique de formule (I) :

55



5 dans laquelle :

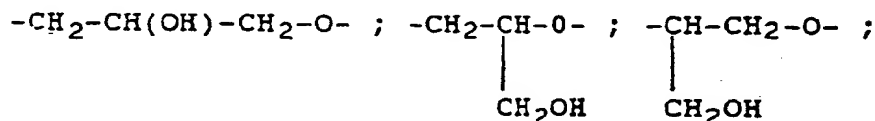
-OC<sub>2</sub>H<sub>3</sub>(R')- désigne les structures suivantes, prises en mélange ou séparément :



10

-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>(OH)O- désigne les structures suivantes, prises en mélange ou séparément :

15



20

- n est une valeur statistique moyenne égale à 6;

- R = C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> et R' représente un mélange équimolaire des radicaux tétradécyle et hexadécyle.

25

On homogénéise ces deux lipides par chauffage sur une plaque chauffante à la température de 100°C, puis on refroidit le mélange à 40°C. On ajoute alors 27,6g d'eau dans laquelle on a préalablement dissous 3g de glycérine et 0,02g d'acide citrique. On homogénéise le tout par action d'un ultradisperseur de type "Virtis" pendant 2 minutes à la vitesse de 40.000t/mn, à la température de 40°C. On ajoute alors 3g d'eau dans laquelle on a préalablement dissous 0,1g de conservateur vendu sous la dénomination commerciale "Kathon CG" par la société "Rohm et Haas", et 0,2g de conservateur vendu sous la dénomination commerciale "Germal 115" par la société "Rohm et Haas".

30

On ajoute ensuite la phase grasse composée du mélange des produits suivants :

|    |  |      |   |
|----|--|------|---|
| 35 | - huile de macadamia .....   | 9    | g |
|    | - huile de silicone volatile .....   | 7    | g |
|    | - paramethoxy cinnamate d'éthyle<br>hexyle vendu sous la dénomination<br>commerciale "Parsol MCX" par la<br>société "Givaudan" ..... | 0,5  | g |
| 40 | - 2-hydroxy 4-méthoxybenzophenone<br>vendu sous la dénomination<br>commerciale "Uvinul M40" par la<br>société "BASF" .....           | 0,5  | g |
| 45 | - parahydroxybenzoate de propyle .....   | 0,05 | g |

50

On soumet le tout à l'action de l'ultradisperseur "Virtis" pendant 5 minutes à la température ambiante.

## 2) Mélange des disp rsions de vésicules et de nanoparticules.

55

On ajoute alors 20g de la dispersion aqu use de nanoparticules obtenue dans l'exemple 4. On ajoute ensuite 35g d'eau dans laquelle on a fait gonfler 0,65g d'acide carboxyvinylique vendu sous la dénomination commerciale "Carbopol 940" par la société "Goodrich". Après homogénéisation, on ajoute enfin 0,65g de triéthanolamine diluée par 1,73g d'eau. On obtient ainsi une crème blanche, épaisse, d'aspect brillant destinée au soin du visage. Après une application de cette crème, une fois par jour pendant quinze jours, on observe



une amélioration de l'état de surface de la peau traitée.

#### EXEMPLE 16

- 5 Dans un bécher de 100ml, on dissout 250mg de condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (20-80%) de poids moléculaire moyen 1750 et 8350 respectivement, vendu sous la dénomination commerciale de "Pluronic F68" par la Société "BASF", dans 50ml d'eau déminéralisée, sous l'agitation donnée par un barreau magnétique tournant à 400t/mn. Dans cette phase aqueuse thermostatée à la température de 40°C, on verse lentement 25ml d'acétone, dans lesquels on a préalablement dissous à la température de 40°C :
- 10 - 125 mg d'acide D,L poly lactique vendu par la société "Polysciences"  
 - 500 mg d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol vendu par la société "Roche"  
 - 2 mg de colorant "Nile Red" (Nile Blue A Oxazone) vendu par la société "Sigma".
- On maintient l'agitation pendant 2 heures à la température de 40°C, puis on revient à la température ambiante. On transfère alors la dispersion de nanoparticules obtenue dans un ballon rond de 250ml que l'on place sur un évaporateur rotatif et on évapore l'acétone. On obtient ainsi une dispersion colloïdale fluide de nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 295nm avec un indice IP égal à 2.
- 15 A l'examen microscopique en lumière fluorescente, on observe une population dense de nanoparticules fluorescentes à coeur, bien individualisées, homogènes en taille, agitées d'un mouvement brownien. Après 2 mois de conservation aux températures +4,25, 37 et 45°C, on n'observe pas de modification de l'aspect des nanoparticules à l'examen en lumière fluorescente, ni de variations importantes de leur taille (dans tous les cas, les variations sont inférieures à 10% du diamètre moyen initial).
- 20

#### EXEMPLE 17

- 25 Dans un bécher de 100ml, on dissout 250mg de condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (20-80%), de poids moléculaire moyen 1750 et 8350 respectivement, vendu sous la dénomination commerciale de "Pluronic F68" par la société "BASF", dans 50ml d'eau déminéralisée, sous l'agitation donnée par un barreau magnétique tournant à 400t/mn. Dans cette phase aqueuse thermostatée à la température de 40°C, on verse lentement 25ml d'acétone, dans lesquels on a préalablement dissous, à la température de 55°C, 125mg de
- 30 lécithine de soja vendue sous la dénomination commerciale "Epikuron 170" par la société "Lucas Meyer"; puis, après être revenu à la température de 40°C, on dissout :
- 125 mg d'acide D,L poly lactique vendu par la société "Polysciences"  
 - 500 mg d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol vendu par la société "Roche"  
 - 2 mg de colorant "Nile Red" (Nile Blue A Oxazone) vendu par la société "Sigma".
- 35 On maintient l'agitation pendant 2 heures à la température de 40°C, puis on revient à la température ambiante. On transfère alors la dispersion de nanoparticules obtenue dans un ballon rond de 250ml que l'on place sur un évaporateur rotatif et on évapore l'acétone. On obtient ainsi une dispersion colloïdale blanche, fluide de nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 225nm avec un indice IP égal à 2.
- A l'examen microscopique en lumière fluorescente, on observe une population dense de nanoparticules fluorescentes à coeur, bien individualisées, homogènes en taille, agitées d'un mouvement brownien. Après 2 mois de conservation aux températures de +4,25, 37 et 45°C, on n'observe pas de modification de l'aspect des nanoparticules à l'examen en microscopie de fluorescence, ni de variations importantes de leur taille (dans tous les cas, les variations sont inférieures à 10% du diamètre moyen initial).
- 40

#### EXEMPLE 18

- 45 Dans un bécher de 100ml, on dissout 250mg de condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (20-80%), de poids moléculaire moyen 1750 et 8350 respectivement, vendu sous la dénomination commerciale de "Pluronic F68" par la société "BASF", dans 50ml d'eau déminéralisée, sous l'agitation donnée par un barreau magnétique tournant à 400t/mn. Dans cette phase aqueuse thermostatée à la température de 40°C, on verse lentement 25ml d'acétone, dans lesquels on a préalablement dissous à la température de 40°C :
- 50 - 125 mg d'acide D,L poly lactique vendu par la société "Polysciences"  
 - 500 mg d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol vendu par la société "Roche".
- On maintient l'agitation pendant 2 heures à la température de 40°C, puis on revient à la température ambiante. On transfère alors la dispersion de nanoparticules obtenue dans un ballon rond de 250ml que l'on place sur un évaporateur rotatif et on évapore l'acétone. On obtient ainsi une dispersion colloïdale blanche, fluide de nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 310nm avec un indice IP égal à 2.
- 55 A l'examen microscopique, on observe une population dense de nanoparticules, bien individualisées,

homogènes en taille, agitées d'un mouvement brownien. Après 2 mois de conservation aux températures de +4,25, 37, 45°C, on n'observe pas de modification de l'aspect des nanocapsules, ni de variations importantes de leur taille (dans tous les cas, les variations sont inférieures à 10% du diamètre moyen initial).

#### 5 EXEMPLE 19

Dans un bécher de 100ml, on dissout 250mg de condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (20-80%), de poids moléculaire moyen 1750 et 8350 respectivement, vendu sous la dénomination commerciale de "Pluronic F68" par la société "BASF", dans 50ml d'eau déminéralisée, sous l'agitation douée par un barreau magnétique tournant à 400t/mn. Dans cette phase aqueuse thermostatée à la température de 40°C, on verse lentement 25ml d'acétone, dans lesquels on a préalablement dissous, à la température de 55°C, 250mg de lécithine de soja vendue sous la dénomination commerciale "Epikuron 170" par la société "Lucas Meyer"; puis après être revenu à la température de 40°C, on dissout :

- 125 mg d'acide D,L Polylactique vendu par la société "Polysciences"
- 500 mg de paraméthoxycinnamate d'éthylhexyle commercialisé sous la dénomination commerciale "Par-sol MCX" par la société "Givaudan".

On maintient l'agitation pendant 2 heures à la température de 40°C, puis on revient à la température ambiante. On transfère alors la dispersion de nanoparticules obtenue dans un ballon rond de 250ml que l'on place sur un évaporateur rotatif et on évapore l'acétone. On obtient ainsi une dispersion colloïdale blanche, fluide de nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 240nm avec un indice IP égal à 2.

A l'examen microscopique en lumière blanche, on observe une population dense de nanoparticules, bien individualisées, homogènes en taille, agitées d'un mouvement brownien. Après 2 mois de conservation aux températures de +4,25, 37 et 45°C, on n'observe pas de modification d'aspect des nanoparticules à l'examen microscopiques, ni de variations importantes de leur taille (dans tous les cas, les variations sont inférieures à 10% du diamètre moyen initial.)

#### EXEMPLE 20

Dans un bécher de 100ml, on dissout 250mg de condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (20-80%), de poids moléculaire moyen 1750 et 8350 respectivement, vendu sous la dénomination commerciale de "Pluronic F68" par la société "BASF", dans 50ml d'eau déminéralisée, sous l'agitation donnée par un barreau magnétique tournant à 400t/mn. Dans cette phase aqueuse, on verse lentement 25ml d'acétone, dans lesquels on a préalablement dissous 500mg d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol et 125mg de polymère de cyanoacrylate de butyle obtenu par autopolymérisation préalable dans l'eau de monomère butylcyanoacrylate, isolation par centrifugation, puis séchage par lyophilisation. On maintient l'agitation pendant 2 heures à température ambiante. On transfère alors la dispersion de nanoparticules obtenue dans un ballon rond de 250ml que l'on place sur un évaporateur rotatif et on évapore l'acétone. On obtient ainsi une dispersion colloïdale, fluide de nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 220nm avec un indice IP égal à 1.

A l'examen microscopique en lumière fluorescente, on observe une population dense de nanoparticules fluorescentes à cœur, bien individualisées, homogènes en taille, agitées d'un mouvement brownien. Après 2 mois de conservation aux températures de +4,25, 37 et 45°C, on n'observe pas de modification de l'aspect des nanoparticules à l'examen en lumière fluorescente, ni de variations importantes de leur taille (dans tous les cas, les variations sont inférieures à 10% du diamètre moyen initial).

#### 45 EXEMPLE 21

Dans un bécher de 100ml, on dissout 250mg de condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (20-80%), de poids moléculaire moyen 1750 et 8350 respectivement, vendu sous la dénomination commerciale de "Pluronic F68" par la société "BASF", dans 50ml d'eau déminéralisée, sous l'agitation douée par un barreau magnétique tournant à 400t/mn. Dans cette phase aqueuse thermostatée à la température de 40°C, on verse lentement 25ml d'acétone, dans lesquels on a préalablement dissous, à la température de 55°C, 250mg de lécithine de soja vendue sous la dénomination commerciale "Epikuron 170" par la société "Lucas Meyer"; puis après être revenu à la température de 40°C, on dissout :

- 500 mg d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol commercialisé par la société "Roche"
- 125 mg de copoly(D,L-lactide/glycolide) (dans le rapport molaire 50/50) commercialisé par la société "Dupont de Nemours" sous la dénomination commerciale "Medisorb T.M."

On maintient l'agitation pendant 2 heures à la température de 40°C, puis on revient à la température ambiante. On transfère alors la dispersion de nanoparticules obtenue dans un ballon rond de 250ml que l'on

place sur un évaporateur rotatif et on évapore l'acétone. On obtient ainsi une dispersion colloïdale, fluide de nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 210nm avec un indice IP égal à 1.

A l'examen microscopique en lumière fluorescente, on observe une population dense de nanoparticules fluorescentes à coeur, bien individualisées, homogènes en taille, agitées d'un mouvement brownien. Après 2 mois de conservation aux températures +4,25, 37 et 45°C, on n'observe pas de modification de l'aspect des nanoparticules à l'examen en lumière fluorescente, ni de variations importantes de leur taille (dans tous les cas, les variations sont inférieures à 10% du diamètre moyen initial).

## EXEMPLE 22

10

Dans un bécher de 100ml, on dissout 250mg de condensat d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène (20-80%), de poids moléculaire moyen 1750 et 8350 respectivement, vendu sous la dénomination commerciale de "Pluronic F68" par la société "BASF", dans 50ml d'eau déminéralisée, sous l'agitation donnée par un barreau magnétique tournant à 400t/mn. Dans cette phase aqueuse thermostatée à la température de 40°C, on verse lentement 25ml d'acétone, dans lesquels on a préalablement dissous, à la température de 55°C, 250mg d

15

lécithine de soja vendue sous la dénomination commerciale "Epikuron 170" par la société "Lucas Meyer"; puis après être revenu à la température de 40°C, on dissout :

- 500 mg d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol commercialisé par la société "Roche"
- 125 mg de polycaprolactone commercialisé par la société "Aldrich".

20

On maintient l'agitation pendant 2 heures à la température de 40°C, puis on revient à la température ambiante. On transfère alors la dispersion de nanoparticules obtenue dans un ballon rond de 250ml que l'on place sur un évaporateur rotatif et on évapore l'acétone. On obtient ainsi une dispersion colloïdale, fluide de nanoparticules, dont le diamètre moyen est de 195nm avec un indice IP égal à 2.

25

A l'examen microscopique en lumière blanche, on observe une population dense de nanoparticules, bien individualisées, homogènes en taille, agitées d'un mouvement brownien. Après 2 mois de conservation aux températures de +4,25, 37 et 45°C, on n'observe pas de modification de l'aspect des nanoparticules à l'examen en lumière fluorescente, ni de variations importantes de leur taille (dans tous les cas, les variations sont inférieures à 10% du diamètre moyen initial).

30

## EXEMPLE 23

Dans un récipient cannelé en verre de 200ml, on pèse :

35

- 2,5 g d'un gel hydroalcoolique constitué de lécithine de soja (20%), d'éthanol absolu, (16 degrés alcooliques) et d'eau, commercialisé sous la dénomination commerciale "Natipide II" par la société "Natterman"
- 0,01 g de palmitate d'ascorbyle
- 5,0 g de glycérine
- 17,5 g d'eau.

On homogénéise le tout à la température ambiante à l'aide d'un ultradisperseur "Virtis" pendant 3 minutes à la vitesse de 30000t/mn. On obtient ainsi une dispersion de liposomes, dont la taille moyenne est de 200nm.

40

On ajoute alors 1g de polyéthylène-glycol 400 et 3,0g de propylène-glycol: on mélange le tout à la température ambiante pendant 1 minute à l'ultradisperseur "Virtis". On ajoute 10g de solution aqueuse obtenue par broyage de tissus placentaires animaux, vendue sous la dénomination commerciale "Phyliderm" par la société "Gattefossé": on mélange le tout à la température ambiante pendant 1 minute à l'ultradisperseur "Virtis". On ajoute 0,2g de paraoxybenzoate de méthyle préalablement dissous dans 30,19g d'eau: on mélange le tout à la température ambiante pendant 1 minute à l'ultradisperseur "Virtis". On ajoute 0,1g de hyaluronate de sodium préalablement gonflé dans 10g d'eau, commercialisé par la société "Biotechnology".

45

On ajoute ensuite 0,25g du mélange d'acides carboxyvinyliques vendu sous la dénomination commerciale "Carbopole 940" par la société "Goodrich", préalablement gonflé dans 10g d'eau. On mélange le tout à la température ambiante pendant 3 minutes à l'ultradisperseur "Virtis" à la vitesse de 20000t/mn. On ajoute 0,25g de triéthanolamine et on homogénéise pendant 30 secondes à l'ultradisperseur "Virtis". On ajoute enfin 10g de dispersion de nanoparticules préparées à l'exemple 3. On homogénéise le tout à l'aide d'un homogénéiseur à palette de marque "H idolph" à la vitesse de 800t/mn pendant 30 minutes.

50

On obtient ainsi un sérum de couleur beige, qui sera appliqué une fois par jour sur la peau nettoyée du visage, avant et après les périodes d'exposition au soleil. On constate que, malgré la fréquence élevée des expositions au soleil et leurs durées, la peau ne présente aucune trace d'irritation.

55

## Revendications

1 - Composition pour le traitement cosmétique et/ou pharmaceutique des couches supérieures de l'épiderme par application topique sur la peau, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un véhicule approprié, des nanoparticules polymériques biodégradables encapsulant au moins un actif sous forme d'huile et/ou au moins un actif contenu dans une huile-support non active ou une huile active, l'actif étant choisi parmi ceux ayant une action cosmétique et/ou pharmaceutique.

2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que les nanoparticules ont des dimensions comprises entre 10 et 1000 nm.

3 - Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait que le poids des nanoparticules chargées d'au moins un actif constitue de 0,1 % à 20 % du poids total de la composition.

4 - Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le polymère constitutif des nanoparticules est choisi dans le groupe formé par les polymères de cyanoacrylate d'alkyle ( $C_2-C_{12}$ ), les poly-L-lactides, les poly-DL-lactides, les polyglycolides, les polycaprolactones, les polymères de l'acide 3-hydroxy butyrique, les copoly(DL-lactides et glycolides) et les copoly(glycolides et caprolactones).

5 - Composition selon la revendication 4, caractérisée par le fait que le polymère constitutif des nanoparticules est un cyanoacrylate d'alkyle ( $C_2-C_6$ ).

6 - Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que le radical alkyle du cyanoacrylate est choisi dans le groupe formé par les radicaux éthyle, n-butyle, hexyle, isobutyle et isohexyle.

7 - Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que l'actif sous forme d'huile ou l'huile active est choisi dans le groupe formé par l' $\alpha$ -tocophérol, l'acétate d' $\alpha$ -tocophérol, les triglycérides riches en acide linoléique et/ou linoléique, le tétraéthyl-2-hexanoate de pentaérythritol, le dofibrate, le linoléate de tocophérol, l'huile de poisson, l'huile de noisette, le bisabolol, le farnesol, l'acétate de farnesyl, le linoléate d'éthyle, et le paraméthoxycinnamate d'éthyle hexyle.

8 - Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que l'huile-support non active est choisie dans le groupe formé par les triglycérides, simples ou modifiés par oxyéthylénation, les huiles de silicone volatiles et leurs mélanges.

9 - Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que l'actif contenu dans une huile est choisi dans le groupe formé par les émoullifiants, les humectants, les agents antiradicaux, les anti-inflammatoires, les vitamines, les dépigmentants, les antiacnéiques, les antiséborrhéiques, les kératolytiques, les amincissants, et les agents de coloration de la peau.

10 - Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait que le rapport en poids entre le polymère biodégradable des nanoparticules et la phase huileuse active est compris entre 0,05 et 0,5.

11 - Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de sérum, de lotion, de gel aqueux, hydroalcoolique ou huileux, ou d'émulsion eau dans l'huile ou huile dans l'eau ou encore de dispersions aqueuses de vésicules, dont les lipides constitutifs sont des lipides ioniques ou des lipides non-ioniques ou un mélange de lipides ioniques et non-ioniques, avec ou sans phase huileuse.

12 - Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait qu'au moins une partie de ses nanoparticules comporte, autour de la membrane polymérique de la nanoparticule, au moins un feuillet lipidique.

13 - Procédé de préparation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé par le fait que, pour obtenir les nanoparticules de la composition, on effectue une polymérisation interfaciale d'une micro-émulsion d'huile dans un milieu hydroalcoolique en injectant, dans une phase aqueuse pouvant contenir un agent tensio-actif, un mélange constitué par l'(les) huile(s) à encapsuler, au moins un cyanoacrylate d'alkyle ( $C_2-C_{12}$ ) et au moins un solvant pouvant contenir un agent tensio-actif, puis en évaporant le solvant.

14 - Procédé selon la revendication 13, dans lequel la phase aqueuse contient un agent tensio-actif, caractérisé par le fait que le rapport pondéral entre l'agent tensio-actif utilisé, d'une part, et les matériaux constitutifs des nanoparticules chargées d'actif(s), d'autre part, est compris entre 0,01 et 0,5.

15 - Procédé de préparation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé par le fait que, pour obtenir les nanoparticules de la composition, on injecte, dans une phase aqueuse pouvant contenir un agent tensio-actif, un mélange contenant la (ou les) huile(s) à encapsuler, au moins un polymère et au moins un solvant pouvant contenir un agent tensio-actif, puis on évapore ledit solvant.

16 - Procédé selon l'une des revendications 13 à 15, caractérisé par le fait que l'on utilise un agent tensio-actif pris dans le groupe formé par les tensio-actifs non-ioniques, les tensio-actifs ioniques et leurs mélanges.

17 - Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que l'on choisit le tensio-actif non-ionique dans le groupe formé par les condensats de glycérol, d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène.

18 - Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait qu'on choisit comme tensio-actif ionique une lécithine.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 91 40 0684

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS   |   |   |  |
|---|---|---|--|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes         | Revendication concernée                           | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)       |
| X,D   | EP-A-274961 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE)<br>* le document en entier * | 1-18  | A61K9/51<br>A61K7/00                       |
| A,D   | FR-A-2515960 (AL KHOURI FALLOUH NAZIR)<br>* le document en entier *                     | 1-18  |  |
| A   | EP-A-330180 (BIOMATERIALS UNIVERSE, INC.)<br>* le document en entier *                  | 1-18  |  |
| A   | US-A-3965033 (HIROHARU MATSUKAWA ET AL.)<br>* le document en entier *                   | 1-18  |  |
|   |   |   | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) |
|   |   |   | A61K                                       |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications  |   |   |  |
| Lieu de la recherche<br>BERLIN  |   | Date d'achèvement de la recherche<br>21 JUIN 1991 | Examinateur<br>SIATOU, E.                  |
| <p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/> Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/> A : arrière-plan technologique<br/> O : divulgation non-écrite<br/> P : document intercalaire</p> <p>I : théorie ou principe à la base de l'invention<br/> F : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br/> D : cité dans la demande<br/> E : cité pour d'autres raisons<br/> K : membre de la même famille, document correspondant</p> |   |   |  |

EPD FORM 150 03.82 (1/90/02)